

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

和田光一・森本隆夫・田崎和之

五十嵐謙一・林直樹・荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

蒲沢知子

新潟こばり病院内科

Ticarcillin と  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid との合剤である、新しい注射用抗生剤 BRL 28500 を呼吸器感染症 11 例、皮下膿瘍 1 例、細菌感染の疑われた発熱例 2 例の計 14 例に使用し、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の変動の 4 点について検討した。

BRL 28500 は全例点滴静注で使用し、1 日使用量は 3.2~9.6 g、使用日数は 3~25 日、総使用量は 9.6~160.0 g であった。臨床効果は著効 2 例、有効 6 例、無効 3 例、判定不能 3 例で、有効率は 72.7% であった。細菌学的効果は原因と思われる細菌を分離した 8 例について検討し、菌消失 4 例、菌交代 1 例、減少 2 例、不変 1 例であった。

本剤使用による副作用は、1 例に発疹がみられたが、使用中止により消失した。また、本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

BRL 28500 は、Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を力価比で 1:15 の割合で配合した注射用抗生剤である。CVA は、英国ビーチャム社が開発した  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱い、耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase (特にペニシラーゼ型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する<sup>1)</sup>。その結果、BRL 28500 は *S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* に対して TIPC より優れ、*P. aeruginosa* に対しては TIPC と同等の抗菌力を有している。さらに、従来 TIPC が無効であった *K. pneumoniae* と *B. fragilis* に対しても、BRL 28500 は効果が期待されている<sup>2)</sup>。

私達は BRL 28500 を臨床的に使用する機会を得たので、その臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の変動についての成績を報告する。

## I. 症例および方法

昭和 59 年 6 月より 60 年 7 月までの 14 カ月間における新潟大学医学部付属病院第二内科および新潟こばり病院内科の入院患者のうち、肺炎 8 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、慢性気管支炎 1 例、喘息を伴った気管支炎 1 例、皮下膿瘍 1 例、細菌感染の疑われた発熱例 2 例、計 14 例を対象にして、BRL 28500 を点滴静注し、その効果と副作用について検討した。

患者の年齢は 21 歳から 76 歳で、性別は男 10 例、女 4 例であった。これら 14 例のうち、なんらかの基礎疾患を有する症例は 11 例で、その内訳は急性骨髄性白

血病 4 例 (症例 5, 12, 13, 14)、肺癌 1 例、気管支拡張症 1 例、気胸 1 例、気管支喘息 1 例、間質性肺炎・糖尿病 1 例、悪性関節リウマチ 1 例、一過性脳虚血性発作 1 例であった。

BRL 28500 の使用量は 1 日 3.2~9.6 g で、使用期間は 3~25 日間、総使用量は 9.6~160.0 g であった。

効果の判定は、起炎菌の明らかな症例では細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と自他覚所見の改善度をみた臨床効果の 2 面から実施し、起炎菌不明の症例では自他覚所見の改善のみをみて行った。臨床効果については主治医の判断を採用し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階にわけて判定した。

副作用については、特に発疹などのアレルギー反応と下痢などの消化器症状について注意深く観察し、その有無を確かめた。また、臨床検査値 (末梢赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、S-GOT、S-GPT、アルカリフォスファターゼ、血清総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、血清 Na、K、Cl) の BRL 28500 によると思われる異常の有無を、本剤の使用前後の値を比較することにより確かめた。

## II. 成 績

各症例についての概要は Table 1、また菌検出症例 9 例の成績は Table 2 に示した。個々の症例についての詳細な検討は省略するが、まず細菌学的効果について述べると、喀痰より原因と思われる細菌を分離した呼吸器感染症は 9 例であった。分離菌は *P. aeruginosa* 4 例、

Table 1-1 Clinical trials with BRL 28500

Case No.	Name Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organism		Effect		Side effect	Pretreatment
				Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	Clinical	Bacteriological		
1	Y.K. 69	M	Pneumonia Lung cancer	3.2×2	6	35.2	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	# +	Good	Decreased	None	TAPC 1.0g×6d (Poor)
2	I.O. 55	M	Pneumonia Malignant RA	3.2×2	10	64.0	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	# ##	Good	Replaced	None	
3	B.K. 71	M	Pneumonia (-)	3.2×2	11	64.0	<i>S. pneumoniae</i> Normal flora	# —	Good	Eradicated	None	
4	T.A. 76	M	Pneumonia Pneumothorax	3.2×2	10	64.0	<i>H. influenzae</i> (-)	# —	Good	Eradicated	None	TAPC 1.5g×4d (Poor)
5	K.U. 21	F	Pneumonia Acute myelocytic leukemia	3.2×3	11	105.6	Unknown Unknown	— —	Poor	Unknown	None	TOB 120mg×8d (Poor)
6	S.I. 63	M	Pneumonia Transient ischemic attack	3.2×2	12	70.4	<i>H. influenzae</i> Normal flora	# —	Good	Eradicated	None	
7	K.K. 58	M	Pneumonia DM, IIP	1.6×2	3	9.6	<i>K. pneumoniae</i>	+ —	Unknown	Unknown	Exanthema (3rd day, discontinued)	
8	H.I. 37	F	Pneumonia (mycoplasma) (-)	3.2×2	7	44.8	No growth	— —	Unknown	Unknown	None	
9	H.I. 41	M	Diffuse panbronchiolitis (-)	3.2×2	7	41.6	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	# #	Poor	Persisted	None	HBK 200mg×8d (Poor)
10	S.S. 61	M	Chronic bronchitis Bronchiectasis	3.2×2	5	32.0	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	# #	Poor	Decreased	None	CCL 1.5g×14d (Poor)
11	M.K. 57	M	Bronchitis Bronchial asthma	3.2×2	7	44.8	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> Normal flora	# — —	Good	Eradicated	None	

RA : Rheumatoid arthritis

IIP : Idiopathic interstitial pneumonia

DM : Diabetes mellitus

Table 1-2 Clinical trials with BRL 28500

Case No.	Name Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organism		Effect		Side effect	Pretreatment
				Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	Clinical	Bacteriological		
12	N.Y. 34	M	Subcutaneous abscess Acute myelocytic leukemia	3.2×3	12	105.6	No growth	—	Excellent	Unknown	None	CTM 2g×5d (Poor)
13	S.S. 69	F	Fever of unknown origin Acute myelocytic leukemia	3.2×2	25	160.0	No growth	—	Unknown*	Unknown	None	
14	K.M. 27	F	Fever of unknown origin Acute myelocytic leukemia	3.2×3	11	105.6	No growth	—	Excellent	Unknown	None	

\* : Concomitant therapy with AMK (400 mg/d×34 days)

*H. influenzae* 3例, *S. pneumoniae* 1例, *K. pneumoniae* 1例であり, BRL 28500 投与により *P. aeruginosa* は減少2例, 不変1例で, 1例は *E. cloacae* へ菌交代をおこした。*H. influenzae* は3例(ペニシリン剤 Disc にはすべて感受性であった。)とも除菌され, *S. pneumoniae* の1例も除菌された。*K. pneumoniae* の1例は3日目に発疹のため, 本剤の使用を中止し, 細菌学的効果は不明であった。なお, 症例10の *P. aeruginosa* については MIC を測定したが,  $10^6$  と  $10^8$  cells/ml で BRL 28500, TIPC はともに  $25 \mu\text{g/ml}$  で  $\beta$ -lactamase 陰性であった。次に, 主治医判定による臨床効果は著効2例, 有効6例, 無効3例, 判定不能3例で, 有効率は72.7% (8/11) であった。症例7は発疹のため, 3日で使用中止, 症例8はマイコプラズマ肺炎のため, 症例13は下熱がみられたが Amikacin (AMK) 400 mg と併用のため, それぞれ判定より除外した。急性骨髄性白血病を基礎疾患にもつ4例(症例5, 12, 13, 14)の感染症に対する BRL 28500 の臨床効果は著効2例, 無効1例, 判定不能1例であった。

副作用は, 症例7で本剤使用3日目に中等症の発疹が認められたが, 処置をせず本剤中止のみにて消失した。

BRL 28500 使用前後の臨床検査値については Table 3 に示したが, 基礎疾患に起因する異常以外, 本剤使用によると思われる検査値の異常は認められなかった。

### III. 考 案

TIPC と CVA の合剤である BRL 28500 を呼吸器感染症11例, 皮下膿瘍1例, 細菌感染の疑われた発熱例2例の計14例に使用し, その臨床効果, 細菌学的効果, 副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常について検討した。

今回の私達の検討による肺炎8例の成績は有効5例, 無効1例, 判定不能2例であった。無効の1例は基礎疾患が急性骨髄性白血病で, また起炎菌が *P. aeruginosa* の症例が2例含まれていて, 比較的条件の悪い肺炎例で検討したにもかかわらず, 有効率は83.3% (5/6) と全国集計の肺炎に対する有効率73.6%<sup>1)</sup> より高い良好な成績が得られた。慢性呼吸器感染症の検討では症例9のびまん性汎細気管支炎, 症例10の慢性気管支炎の起炎菌はいずれも *P. aeruginosa* であり, 本剤使用にもかかわらず除菌しえず, 2例とも無効であった。この2例はいずれも本剤中止後, Cefsulodin, AMK を使用したが除菌しえなかった。これらの高度耐性 *P. aeruginosa* による慢性呼吸器感染症には, 使用量の増量とともに他系統の抗緑膿菌剤との併用も考慮すべきであろう。呼吸器感染症11例全体での臨床効果は有効6例, 無効3例, 判定不能2例で, 有効率は66.7% (6/9) と全国集計で

Table 2 Sensitivity of isolated organisms and effect

Case No. (Name)	Isolated organisms before treatment	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) or disc sensitivity						$\beta$ -lactamase	Effect	
		BRL 28500		TIPC		TIPC+CVA 2*			Clinical	Bacteri- ological
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>			
1 (Y.K.)	<i>P. aeruginosa</i>	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	Good	Decreased
2 (I.O.)	<i>P. aeruginosa</i>	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	Good	Replaced
3 (B.K.)	<i>S. pneumoniae</i>	0.78	0.39	0.78	0.78	0.78	0.78	—	Good	Eradicated
4 (T.A.)	<i>H. influenzae</i>	PCG (##)		ABPC (##)		PIPC (##)		N.D.	Good	Eradicated
6 (S.I.)	<i>H. influenzae</i>	PCG (##)		ABPC (##)		PIPC (##)		N.D.	Good	Eradicated
7 (K.K.)	<i>K. pneumoniae</i>	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	Unknown	Unknown
9 (H.I.)	<i>P. aeruginosa</i>	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	Poor	Persisted
10 (S.S.)	<i>P. aeruginosa</i>	25	25	25	25	25	25	—	Poor	Decreased
11 (M.K.)	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	PCG (##) N.D.		ABPC (##)		PIPC (##)		N.D.	Good	Eradicated

N.D.: Not done

\*: MIC of TIPC in the presence of CVA 2  $\mu\text{g/ml}$ 

の有効率 67.7%) とほぼ一致する結果であった。

次に、TIPC が白血病患者の感染症に対し有効であると指摘されている<sup>2)</sup>ことにより、BRL 28500 を急性骨髄性白血病の感染症例 4 例に使用し検討した (症例 5, 12, 13, 14)。その結果、症例 5 の肺炎例は白血球数 1900/mm<sup>3</sup> で無効であったが、症例 12 の皮下膿瘍の症例では白血球数 400/mm<sup>3</sup> で前使用薬の Cefotiam は無効であったが、BRL 28500 は著効で、40°C 以上の発熱が使用 5 日目には下熱した。なお、本例は BRL 28500 使用中後 5 日目に *P. aeruginosa* による敗血症をおこした。症例 13 の発熱例は白血球数は 100/mm<sup>3</sup> であったが、BRL 28500 と AMK の併用により下熱した。症例 14 の発熱例は白血球数は 1200/mm<sup>3</sup> であったが、BRL 28500 9.6 g/日の使用にて、40°C の発熱が 8 日目に下熱し、著効であった。急性白血病においては、その病態および強力な抗白血病剤による治療のために、末梢白血球数は極度に減少し、併発する感染症は極めて重篤で難治性である。今回 4 例の発熱例で 3 例が下熱をみたことは、BRL 28500 が *S. aureus*, *P. aeruginosa* などグラム陽性菌、陰性菌の双方に幅広い抗菌力をもつ結果と考えられる。

BRL 28500 の細菌学的効果は、*P. aeruginosa* 4 例では減少 2 例、不変 1 例、菌交代 1 例であった。また、

Disc 感受性でペニシリン製剤 (PCG, ABPC, PIPC) にすべて感受性であったが、*H. influenzae* 3 例と *S. pneumoniae* 1 例は全て除菌されていた。これらのことより、BRL 28500 が呼吸器感染症に対し有効な薬剤であることがうかがわれる。

副作用の検討では、症例 7 の肺炎例で本剤使用 3 日目に発疹を認めたが、使用中止のみで 4 日目には消失した。BRL 28500 の副作用の発現率は全国集計では 2.5%<sup>1)</sup>と低く、TIPC に CVA を加えたことにより副作用が増加しているという傾向は全く認められない。本剤使用による臨床検査値の異常は、9.6 g/日の使用例が 3 例あったにもかかわらず、今回の私達の検討では認められなかった。

耐性菌対策の一つとして開発された BRL 28500 は TIPC に CVA を加えたことにより、 $\beta$ -lactamase 産生菌である TIPC 耐性菌に対しても強い抗菌力を発揮し、また TIPC 単独では無効とされていた *K. pneumoniae*, *B. fragilis* 等にまで抗菌スペクトラムも拡大した<sup>1)</sup>。更に、安全性も高いため、大量使用も可能であると考えられる。したがって、BRL 28500 は急性白血病の感染症例および呼吸器感染症、尿路感染症などに有効な抗生剤であろう。

Table 3 Laboratory findings before and after treatment of BRL 28500

Case No.	RBC ( $\times 10^6$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Thrombocyte ( $\times 10^4$ )	S-GOT (IU/L)	S-GPT (IU/L)	AI-P (IU/L)	T-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	B	464	15.1	6,000						20.2	34	13	473	0.7	19	1.3	138	3.7	96
	A	418	12.2	12,200						25.1	20	5	410	0.8	20	1.1	136	3.7	98
2	B	341	8.3	17,900	2	0	78	20	0	60.8	41	107	895	0.5	23	0.7	145	4.1	106
	A	390	10.2	21,500	3	0	67	30	0	71.6	31	52	537	0.4	17	0.6	135	4.2	98
3	B	411	14.3	17,300	6	0	73	12	6	28.1	19	16	196	0.9	31	1.1	142	4.2	102
	A	313	10.8	4,300	(1)	(2)	(75)	(20)	(2)	(39.9)	16	23	140	0.7	10	1.0			
4	B	476	13.4	10,400	1	0	80	10	9	38.5	22	10	123	0.3	20	1.4	146	5.6	110
	A	406	11.3	6,900						32.1	17	12	116	0.5	19	1.1	144	4.4	109
5	B	234	7.2	1,900	0	0	8	22	0	2.9	6	3	463	2.2	14	0.5	141	3.1	98
	A	298	9.0	400	0	0	8	23	8	6.9	24	23	399	1.6	24	0.6	146	4.4	110
6	B	411	12.7	6,000	0	0	47	35	17	35.5	18	9	203	0.5	20	0.8	142	4.0	107
	A	383	11.7	5,100						37.9									
7	B	413	11.5	9,600						29.4	10	2	201	0.5	24	1.4	140	4.0	111
	A	381	10.8	8,100	2	0	48	52	6	27.1	13	4	197	0.3	22	1.4	136	3.6	111
8	B	394	13.5	5,700	0	0	86	10	4		31	11	3.2(KA)	0.4	8.9	0.9	130	4.7	85
	A	351	11.0	4,200	2	2	54	8	34		24	12	3.8(KA)		11.2	0.7			
9	B	450	13.2	8,000						46.4	19	8	164	0.7	17	1.0	144	4.0	107
	A	456	13.5	6,400						38.0	15	4	154	0.6	15	1.1	143	3.6	105
10	B	453	13.4	9,700	3	0	76	11	9	34.9	26	9	230	0.7	17	0.9	137	4.0	99
	A	411	12.2	7,900						45.6	20	20	282	0.5	5	0.8	140	3.4	98
11	B	471	16.1	13,000	0	0	75	17	8	25.0	21	24	219	1.1	15	1.0	141	4.2	105
	A	486	16.2	11,000							15	22	111	0.6	15	0.9	144	3.7	112
12	B	217	6.5	400	0	0	40	54	5	4.4	42	58	166	1.2	8	1.0	135	2.9	97
	A	193	5.9	600	0	0	69	30	0		44	60	169	0.8	11	0.7	138	3.2	105
13	B	148	5.5	100	0	0	16	68	16	0.8	14	17	128	1.2	13	0.7	135	3.1	101
	A	191	6.2	500	0	0	55	8	5	2.3	33	32	209	0.7	6	0.6	136	2.8	93
14	B	270	8.9	1,200	2	2	13	79	4	2.9	15	26	114	1.1	15	0.6	140	4.0	104
	A	217	6.6	1,400	3	0	12	75	10	5.8	12	17	92	0.5	5	0.6	137	3.8	105

B : Before A : After ( ) : During therapy

- 文 献
- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)。東京, 1985
- 2) 沢田博義, 田島政郎, 内田三千彦, 笹田昌孝, 中村 徹, 内野治人: 白血病患者の感染症に対する Ticarcillin の使用経験。Chemotherapy 25: 2609~2613, 1977

## CLINICAL STUDIES OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

KOICHI WADA, TAKAO MORIMOTO, KAZUYUKI TAZAKI, KENICHI IGARASHI,  
NAOKI HAYASHI and MASAOKI ARAKAWA

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Niigata University

TOMOKO KABASAWA

Department of Internal Medicine, Niigata Kobari Hospital

BRL 28500, a new formulation of the antibiotic ticarcillin (15 parts) with the  $\beta$ -lactamase inhibitor clavulanic acid (1 part), was intravenously administered to 11 patients with respiratory tract infection, one with a subcutaneous abscess and 2 with fever of unknown origin. The patients received the drug for between 3 and 25 days at doses of 3.2~9.6 g/day.

Clinical effects were excellent in 2 cases, good in 6, poor in 3 and unassessable in 3. The efficacy rate was thus 72.7% (8/11).

Regarding side effects, rash was observed in one patient. No abnormal laboratory findings related to treatment were observed.